UNTERSUCHUNGEN ZU EINEM CORTISOL-JOD-125-RADIOIMMUNOASSAY-TESTSYSTEM

von

Ulrich Hegerl

aus

München

1081 # 160

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. L. Demling

UNTERSUCHUNGEN ZU EINEM CORTISOL-JOD-125-RADIOIMMUNOASSAY-TESTSYSTEM

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Ulrich Hegerl

aus

München

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. W. Kersten
Referent: Prof. Dr. W. Grabner
Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 23.02.1981

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
Einleitung	1
Methoden und Probanden	2
Ergebnisse	6
Diskussion	11
Zusammenfassung	19
Tabellen und Abbildungen	20
Literatur	39

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546222_0089

IV. Konzentrationsabfall

Der bei 110 Versuchsteilnehmern von morgens 8 Uhr bis abends 18 Uhr ermittelte Abfall der Cortisolkonzentrationen ergab einen Median von 11,5 mcg/100 ml (Tabelle 6).

V. Reaktionsflächen

Das für die Zeit von 8 bis 18 Uhr bestimmte sekretorische Potential ergab unter Berücksichtigung der korrigierten Reaktionsflächen ein arithmetisches Mittel von 60,9 Flächeneinheiten (Tabelle 7). Bei Einbeziehung der Basalsekretion betrug das arithmetische Mittel 147,5 Flächeneinheiten (Tabelle 7). Die zusätzlich getrennt für Frauen und Männer berechneten Werte ergaben im Vergleich zum Gesamtkollektiv keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 7).

3. ACTH-Stimulationen

Normalwerte bei Stoffwechselgesunden

Die Ergebnisse der ACTH-Stimulation sind in Tabelle 8 zusammenfassend für das Gesamtkollektiv sowie getrennt für Männer und Frauen, Normal- und Übergewichtige dargestellt. Der statistische Vergleich hat gezeigt, daß sich die zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten gemessenen Cortisolkonzentrationen der 5 Gruppen nicht signifikant unterschieden. Auch die korrigierten Reaktionsflächen zeigten sowohl zwischen Männern und Frauen als auch zwischen Normal- und Übergewichtigen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 8).

Anhand der nachfolgenden Untersuchungen sollten am Beispiel eines Cortisol-Jod-125-RIA-Testsystems die vom Hersteller beschriebenen Zuverlässigkeitskriterien überprüft und darüber hinaus an einem größeren Kollektiv von Stoffwechselgesunden sog. Normalwerte für den Cortisoltagesrhythmus ermittelt werden. Ziel einer weiteren Untersuchung war die Bestimmung von Kontrollwerten für das Verfahren der ACTH-Stimulation. Darüber hinaus ergab sich die Frage, ob dieser Test auch die für diagnostische Zwecke notwendige Reproduzierbarkeit aufweist.

Methoden und Probanden

1. Cortisolanalysen

Die Bestimmung der Serumcortisolkonzentrationen erfolgte mit dem Immophase, einem Cortisol-Jod-125-RIA-Testsystem von Corning. Die vom Hersteller angegebenen methodischen Details wurden berücksichtigt.

Prinzip der Methode:

Das Hormon wird zunächst von den cortisolbindenden Trägerproteinen der Serumprobe durch 8-ANS getrennt. Der quantitative Nachweis des Steroids beruht auf der Konkurrenz von freiem und Jod-125-Cortisol um die Bindungsstellen des an Glaspartikeln fixierten Antikörpers. Mit steigender Konzentration des nicht markierten Hormons wird das markierte zunehmend aus der Antikörperbindung verdrängt. Nach der Inkubation werden bei Raumtemperatur freies und antikörpergebundenes Cortisol durch Absaugen des Röhrcheninhalts getrennt. Anschließend wird die antikörpergebundene Aktivität jedes Röhrchens im Gammazähler gemessen. Die Aufzeichnung der Standardkurve erfolgt auf halblogarithmischem Millimeterpapier. Durch Interpolation können

die jeweiligen Probenwerte aus der Standardkurve abgelesen werden.

2. Zuverlässigkeitskriterien

Untersucht wurden Präzision, Richtigkeit und Empfindlichkeit des Verfahrens.

Präzision:

Die Präzisionsprüfung erfolgte für verschiedene Konzentrationsbereiche. Verwendet wurden 3 Testseren. Je 20 Einzelmessungen dienten der Präzisionsprüfung in der Reihe, je 23 Doppelbestimmungen, die im Laufe eines Jahres mit jeweils neu gelieferten Testsystemen und von 2 Untersuchern durchgeführt wurden, der Präzisionsprüfung von Tag zu Tag.

Richtigkeit:

Die Richtigkeit der Methode wurde anhand von Wiederfindungsversuchen geprüft. Hierzu diente cortisolfreies Serum, dem unterschiedliche Mengen an Cortisol zugesetzt wurden. Allen Messungen lagen Dreifachbestimmungen zugrunde. Als Maß für die Übereinstimmung zwischen Soll- und Ist-Werten erfolgte die Berechnung der Regressionsgeraden.

Empfindlichkeit:

Die Prüfung der Empfindlichkeit erfolgte anhand von Verdünnungsversuchen. Hierzu wurden die bereits für die Präzisionsprüfung eingesetzten Testseren benutzt. Die Standardverdünnung betrug jeweils 1:1. Für alle Verdünnungsversuche wurden Regressionsgeraden ermittelt.

3. Cortisoltagesrhythmus

Normalwerte für Stoffwechselgesunde

Morgenwerte:

Für die Messung der Cortisolmorgenwerte stellten sich insgesamt 114 freiwillige Probanden (70 Männer und 44 Frauen) zur Verfügung. Das mittlere Lebensalter der Versuchsteilnehmer betrug 27,7 Jahre, das mittlere Körpergewicht 65,9 kg. Die Blutabnahmen (je 5 ml Venenblut) erfolgten morgens um 8 Uhr.
Die Berechnung der Hormonkonzentrationen wurde für das Gesamtkollektiv sowie getrennt für Männer und Frauen durchgeführt.

Abendwerte:

Für die Bestimmung der Cortisolabendwerte stellten sich von den insgesamt 114 Versuchsteilnehmern 110 (68 Männer und 42 Frauen) zur Verfügung. Das mittlere Lebensalter dieser Population betrug 27,6 Jahre, das mittlere Körpergewicht 65,9 kg. Die Blutentnahmen (je 5 ml Venenblut) wurden um 18 Uhr vorgenommen, also zu einem Zeitpunkt, wie er in den meisten Kliniken für die Messung des Abendwertes üblich ist. Die Berechnungen erfolgten wieder für das Gesamtkollektiv sowie getrennt für Männer und Frauen.

Konzentrationsabfall:

Der im Verlaufe des Tages nachweisbare Abfall der Cortisolkonzentrationen wurde lediglich für das Gesamtkollektiv berechnet.

Reaktionsflächen:

Als Maß für das sekretorische Potential der zwischen 8 und 18 Uhr erfolgten Hormonsekretion wurden für das Gesamtkollektiv die unkorrigierten Reaktionsflächen berechnet.

4. ACTH-Stimulationen

Normalwerte bei Stoffwechselgesunden

Für die Untersuchung stellten sich 60 freiwillige Stoffwechselgesunde zur Verfügung (36 Frauen, 24 Männer). Das mittlere Lebensalter dieser Probanden betrug 36,7 Jahre, das mittlere Körpergewicht 68,9 kg.
Untersucht wurde das Verhalten der Serumcortisolkonzentrationen nach intravenöser Applikation von 0,25 mg Beta-1-24-Tetracosapeptid (Synacthen^{R}). Blutabnahmen (je 5 ml Venenblut) erfolgten zur Messung der basalen sowie zur Bestimmung der nach 30, 60 und 120 Minuten erreichten Hormonkonzentrationen. Das Ausmaß der Cortisolfreisetzung wurde mit Hilfe der korrigierten Reaktionsflächen berechnet. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte für das Gesamtkollektiv sowie getrennt für männliche und weibliche Versuchsteilnehmer.

Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit

Bei 5 Personen, 3 Männern und 2 Frauen (mittleres Lebensalter 38 Jahre, mittleres Körpergewicht 67 kg, mittlere Körpergröße 1,72 m) wurde im intraindividuellen Vergleich die Reproduzierbarkeit der ACTH-Stimulation geprüft. Alle Teilnehmer dieser Versuchsreihe nahmen an 8 Untersuchungen teil, die im Abstand von mindestens 8 Tagen durchgeführt wurden. Jeder Test wurde

vom gleichen Untersucher mit einem neugelieferten Kit ausgewertet.

5. Statistische Methoden

Zunächst mußte geprüft werden, ob die einzelnen Stichproben normal verteilt waren. Im Falle dieser Voraussetzung wurde das arithmetische Mittel, bei Vorliegen nicht normal verteilter Grundgesamtheiten der Median berechnet. Für den Vergleich zweier Stichproben aus normal verteilten Beobachtungsreihen wurde der t -Test, ansonsten der Kolomogoroff-Smirnoff-Test angewandt.
Bei den Stimulationsversuchen mit ACTH mußten 4 verbundene Stichproben verglichen werden. Waren alle Stichproben normal verteilt, wurde zur Prüfung der Homogenität der Varianzen der Bartlett-Test eingesetzt. Bei homogenen Varianzen wurde die zweifache Varianzanalyse ohne Wechselwirkung durchgeführt, bei Erwartung signifikanter Unterschiede erfolgte der Tukey-Test. In allen übrigen Fällen wurden der Friedman-Test und der Wilcoxon-Test als parameterfreie Verfahren angewandt.

Ergebnisse:

1. Zuverlässigkeitskriterien

Präzision

Die drei Testseren, mit denen die Präzisionsprüfung in der Reihe durchgeführt wurde, wiesen eine niedrigere, eine mittlere und eine höhere Cortisolkonzentration auf (Tabelle 1). Die anhand von 20 Einzelmessungen ermittelten Variationskoeffizienten lagen für alle Konzentrationsbereiche unter der 10 %-

Grenze (Tabelle 1). Es zeigte sich, daß die Präzision mit abnehmender Hormonkonzentration zunehmend geringer wurde. Für die mit denselben Testseren vorgenommenen Präzisionsprüfungen von Tag zu Tag ergaben sich vergleichbare Cortisolkonzentrationen (Tabelle 2). Es zeigte sich auch bei dieser Untersuchung, daß die Präzision im unteren Konzentrationsbereich geringer war als im mittleren und im oberen. Die mit 23 jeweils neu gelieferten Testsystemen anhand von Doppelbestimmungen ermittelten Variationskoeffizienten belegen diese Aussage (Tabelle 2).

Richtigkeit:

Die anhand von Wiederfindungsversuchen geprüfte Richtigkeit der Methode ergab zwischen den Soll- und Istkonzentrationen eine befriedigende Übereinstimmung. Tabelle 3 enthält eine Zusammenstellung der für alle eingesetzten Sollkonzentrationen berechneten Wiederfindung.
Als Maß für die Übereinstimmung zwischen den Soll- und den gefundenen Istwerden wurde gleichzeitig die Regressionsgerade berechnet (Abbildung 1). Als Gleichung für die Regressionsgerade ergab sich $y = 0,9834\ x + 0,03653$ (Abbildung 1). Der Korrelationskoeffizient betrug 0,991.

Empfindlichkeit:

Die Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung gehen aus Tabelle 4 hervor. Die niedrigste meßbare Cortisolkonzentration betrug für das 1. Testserum bei der Standardverdünnung von jeweils 1:1 0,5 mcg/100 ml, für das 2. Testserum 1,0 mcg/100 ml und für das 3. Testserum 0,6 mcg/100 ml. Demnach muß für die untere Nachweisgrenze der Bereich zwischen 0,5 und 1,0 mcg/100 ml angenommen werden.

Die gleichzeitig für alle Verdünnungsversuche berechnete Regression ergab für das 1. Testserum $y = 1,045\ x + 0,2314$, für das 2. Testserum $y = 0,8847\ x + 1,024$ und für das 3. Testserum $y = 0,9981\ x + 0,2718$ (Abbildung 2 bis 4).

2. Cortisoltagesrhythmus

Normalwerte bei Stoffwechselgesunden

I. Gesamtkollektiv

Die bei allen Probanden aus den morgens um 8 Uhr entnommenen Blutproben gemessenen Serumcortisolkonzentrationen ergaben ein arithmetisches Mittel von 21,2 mcg/100 ml. Für die Abendwerte ergab sich aufgrund der linksschiefen Verteilung ein Median von 8,0 mcg/100 ml. Detaillierte Angaben gehen aus Tabelle 5 hervor.

II. Frauen

Der bei Frauen untersuchte Cortisoltagesrhythmus unterschied sich nicht von dem des männlichen Kollektivs. Für den Morgenwert wurde ein arithmetisches Mittel von 22,1 mcg/100 ml, für den Abendwert ein Median von 9,3 mcg/100 ml ermittelt (Tabelle 5). Signifikante Unterschiede gegenüber dem Gesamtkollektiv ergaben sich weder für den Morgen- noch für den Abendwert.

III. Männer

Das bei Männern gefundene arithmetische Mittel des Morgenwertes betrug 20,4 mcg/100 ml, für den Abendwert ergab sich ein Median von 8,0 mcg/100 ml (Tabelle 5). Somit unterschied sich dieser Cortisoltagesrhythmus weder von dem der Frauen, noch von dem des Gesamtkollektivs.

IV. Konzentrationsabfall

Der bei 110 Versuchsteilnehmern von morgens 8 Uhr bis abends 18 Uhr ermittelte Abfall der Cortisolkonzentrationen ergab einen Median von 11,5 mcg/100 ml (Tabelle 6).

V. Reaktionsflächen

Das für die Zeit von 8 bis 18 Uhr bestimmte sekretorische Potential ergab unter Berücksichtigung der korrigierten Reaktionsflächen ein arithmetisches Mittel von 60,9 Flächeneinheiten (Tabelle 7). Bei Einbeziehung der Basalsekretion betrug das arithmetische Mittel 147,5 Flächeneinheiten (Tabelle 7). Die zusätzlich getrennt für Frauen und Männer berechneten Werte ergaben im Vergleich zum Gesamtkollektiv keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 7).

3. ACTH-Stimulationen

Normalwerte bei Stoffwechselgesunden

Die Ergebnisse der ACTH-Stimulation sind in Tabelle 8 zusammenfassend für das Gesamtkollektiv sowie getrennt für Männer und Frauen, Normal- und Übergewichtige dargestellt. Der statistische Vergleich hat gezeigt, daß sich die zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten gemessenen Cortisolkonzentrationen der 5 Gruppen nicht signifikant unterschieden. Auch die korrigierten Reaktionsflächen zeigten sowohl zwischen Männern und Frauen als auch zwischen Normal- und Übergewichtigen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 8).

Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit der ACTH-Stimulation

Die bei fünf Personen im intraindividuellen Vergleich zu 5 verschiedenen Versuchszeitpunkten und mit 8 verschiedenen Kits ermittelten Cortisolkonzentrationen gehen aus Tabelle 9 hervor. Gleichzeitig ist für alle Versuchszeitpunkte der Variationskoeffizient angegeben. Am wenigsten reproduzierbar waren die Basalwerte. Für die stimulierten Konzentrationen kann die Reproduzierbarkeit als befriedigend angesehen werden. Legt man für die Reproduzierbarkeit die Berechnung der Reaktionsflächen zugrunde, so ergeben sich Variationskoeffizienten, die in etwa mit denen der verschiedenen Versuchszeitpunkte vergleichbar sind (Tabelle 10).

Diskussion

Zuverlässigkeitskriterien

Daß in der Fachliteratur noch immer viel zu wenig über Zuverlässigkeitskriterien radiochemischer Hormonanalysen berichtet wird, hat zahlreiche Gründe. In nicht wenigen Laboratorien wird auch derzeit noch auf einen Vergleich mit den vom Hersteller angegebenen Werten verzichtet.
Darüber hinaus scheuen viele Untersucher den Kostenaufwand für eine sorgfältig durchgeführte Qualitätskontrolle. Zudem kommt es keineswegs selten vor, daß die Bestimmung des gleichen Parameters in kurzen Zeitabständen mit verschiedenen Verfahren erfolgt, ohne daß versucht wird, zunächst einmal die Zuverlässigkeitskriterien einer Methode sorgfältig zu überprüfen.
Die Ergebnisse der Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie weisen mit Nachdruck darauf hin, daß die Einführung jeder radiochemischen Methode laboreigene Kontrollen der Zuverlässigkeitskriterien voraussetzt.

Präzision

Die mit dem Immo-Phase-Testsystem durchgeführten Untersuchungen haben gezeigt, daß es notwendig ist, die Präzision für unterschiedliche Konzentrationsbereiche zu ermitteln.
Aus der Berechnung der Variationskoeffizienten ging hervor, daß die Präzision der Methode mit abnehmender Cortisolkonzentration zunehmend geringer wurde. Dies gilt nicht nur für die Präzision in der Reihe, sondern auch für die Präzision von Tag zu Tag. Die von verschiedenen Autoren mitgeteilten Angaben zur Präzision von Cortisolanalysen sind den eigenen Ergebnissen in Tabelle 11

gegenübergestellt. Hierbei fällt auf, daß sich die gefundenen Resultate zumeist nur auf einen und nur ausnahmsweise auf verschiedene Konzentrationsbereiche beziehen.
Der mit dem Immo-Phase-Testsystem für den Konzentrationsbereich von 32,75 ± 2,14 mcg/100 ml berechnete Variationskoeffizient von 3,3 % spricht für eine gute Präzision. Von West wird für die radioimmunologisch gemessene Cortisolkonzentration von 25,0 mcg/100 ml ein Variationskoeffizient von 5 % angegeben. Vermeulen hat für einen mit der Proteinbindungsmethode ermittelten Bereich von 30,0 - 50,0 mcg/100 ml den Wert von 8 % mitgeteilt.
Die mit dem Immo-Phase-Testsystem gemessene mittlere Cortisolkonzentration von 12,07 ± 1,35 mcg/100 ml ergab bei der Präzisionsprüfung in der Reihe den Variationskoeffizienten von 5,6 %.
Zum gleichen Ergebnis kam Vermeulen für den Konzentrationsbereich von 10,0 bis 29,9 mcg/100 ml. Auch der von ihm für Konzentrationen von 5,0 - 9,9 mcg/100 ml ermittelte Variationskoeffizient von 7 % stimmt weitgehend mit dem für das Immo-Phase-System gefundenen Wert von 5,6 % überein. Der von West für die höhere Konzentration von 25,0 mcg/100 ml berechnete Variationskoeffizient von 5 % liegt in der gleichen Größenordnung. Unter Berücksichtigung dieser Resultate kann die mit dem Immo-Phase-System für den mittleren Konzentrationsbereich berechnete Präzision als ausreichend bezeichnet werden.
Nicht ausreichend ist die für den niedrigen Konzentrationsbereich von 4,09 ± 0,65 mcg/100 ml berechnete Präzision. Der hierfür ermittelte Variationskoeffizient von 9,2 % ist für klinisch-diagnostische Zwecke zu hoch. Aus diesem Grunde müssen niedrige Cortisolkonzentrationen mit der erforderlichen Zurückhaltung interpretiert werden. Dies gilt in besonderem Maße für Cortisolkonzentrationen, wie sie nach Dexamethasonsuppressionen zu erwarten sind. Ein vergleichbares Resultat gibt West für die radioimmunologisch bestimmte Cortisolkonzentration von 3,0 mcg/100 ml an. Der von ihm gefundene

Variationskoeffizient von 10 % belegt diese Aussage. Vermeulen gibt für den mit der Proteinbindungsmethode gemessenen Bereich von 0,5 - 4,9 mcg/100 ml den noch höheren Wert von 15 % an. Auf welchen Konzentrationsbereich der von Vecsey mitgeteilte Variationskoeffizient von 12,4 ± 1,4 % bezogen werden muß, geht aus dem Text seiner Arbeit nicht eindeutig hervor. Dies trifft auch für den von Ruder angegebenen Wert von 5 - 10 % zu.

Die für das Immo-Phase-Testsystem durchgeführte Präzisionsprüfung von Tag zu Tag ergab für den Konzentrationsbereich von 33,47 ± 3,26 mcg/100 ml einen Variationskoeffizienten von 4,9 % und für den mittleren Konzentrationsbereich von 10,98 ± 1,48 mcg/100 ml einen Variationskoeffizienten von 6,8 %. Diese Werte liegen nur geringfügig über den bei der Präzisionsprüfung in der Reihe gefundenen Resultaten. Für den niedrigen Konzentrationsbereich von 4,25 ± 0,73 mcg/100 ml war der Variationskoeffizient von Tag zu Tag mit 8,7 % sogar niedriger als der entsprechende Variationskoeffizient bei der Präzisionsprüfung in der Reihe.
Die Ergebnisse anderer Autoren weisen zum Teil auf eine noch geringere Präzision bei Messungen von Tag zu Tag hin.
Willig errechnete für den radioimmunologisch bestimmten Konzentrationsbereich von 10,55 ± 2,81 mcg/100 ml einen Variationskoeffizienten von 26,61 %, Klemm für die mittlere Konzentration von 10,8 mcg/100 ml einen Wert von 9,8 %. Die von Vermeulen und Vecsey mitgeteilten Variationskoeffizienten lassen wegen der ungenauen Angabe des zugehörigen Konzentrationsbereiches keinen verwertbaren Vergleich zu. Unter Berücksichtigung der für andere Methoden angegebenen Präzisionswerte sprechen die mit der Immo-Phase-Technik für verschiedene Konzentrationsbereiche berechneten Variationskoeffizienten für eine befriedigende Präzision von Tag zu Tag.
Ob sich die Interassay - Ergebnisse verbessern lassen, wenn die Cortisolanalysen vom gleichen Untersucher und zum gleichen Zeitpunkt

nach Markierung durchgeführt werden, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Richtigkeit

Die für das Immo-Phase-Testsystem durchgeführte Prüfung der Richtigkeit ergab mit einer Wiederfindung von 87,5 - 106,2 % und einem Korrelationskoeffizienten von 0,951 ein durchaus zufriedenstellendes Ergebnis. Für niedrige Cortisolkonzentrationen war die prozentuale Wiederfindung am geringsten. Die Ergebnisse der Wiederfindung sind mit den Angaben anderer Autoren vergleichbar (Tabelle 12).
Auffallend hoch ist der von Scriba für fluorometrische Cortisolanalysen angegebene Korrelationskoeffizient von 0,999.
Von anderen Autoren wurden keine Korrelationskoeffizienten mitgeteilt (Tabelle 12).

Empfindlichkeit

Die für das Immo-Phase-Testsystem anhand von Verdünnungsversuchen gefundene Empfindlichkeit von 0,5 - 1,0 mcg/100 ml reicht für klinisch-diagnostische Belange aus. Die Angaben anderer Arbeitsgruppen liegen in der gleichen Größenordnung (Tabelle 12).
Das radioimmunologische Meßverfahren ist somit geeignet, niedrige Cortisolkonzentrationen, wie sie bei primärer und sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz oder nach Dexamethasonsuppression vorkommen, zu erfassen. Allerdings muß die für diesen Konzentrationsbereich ungenügende Präzision bei der Interpretation von Befunden berücksichtigt werden.

Normalwerte

Der mit dem Immo-Phase-Testsystem für den Cortisol-Morgenwert

(8 Uhr) ermittelte Normalbereich von 6,2 - 36,2 mcg/100 ml stimmt mit dem von Scriba anhand fluorometrischer Messungen gefundenen Bereich von 9,7 - 32,0 mcg/100 ml (9 Uhr-Werte) weitgehend überein. Auch die für radioimmunologische Methoden von West und Ruder festgelegten Normalbereiche von 4,0 - 24,0 und 4,6 - 21,0 mcg/100 ml sind bis auf den oberen Grenzbereich mit den eigenen Werten vergleichbar.
Die von Vermeulen mit einer Proteinbindungsmethode bestimmten Morgenwerte (8 Uhr), die den Bereich von 15,0 - 25,0 mcg/100 ml umfassen, lassen wegen fehlender statistischer Angaben keinen direkten Vergleich zu (Tabelle 13). Unter Berücksichtigung der eigenen und auch der von anderen Autoren ermittelten Cortisol-Morgenwerte dürfte den Angaben von Vermeulen wohl am ehesten der auf die einfache Standardabweichung bezogene Konzentrationsbereich zugrunde gelegt sein (Tabelle 13).
Bei allen Methoden fällt die außerordentlich große physiologische Schwankungsbreite auf, die auf die geringe Aussagekraft einer einzeln durchgeführten Cortisolbestimmung hinweist.
Dies gilt in gleichem Maße für die Abendwerte (18 Uhr), die mit der Immo-Phase-Methode einen Konzentrationsbereich von 4,3 - 14,8 mcg/100 ml bei einem Median von 8,0 mcg/100 ml ergaben. Der von Vermeulen für 24 Uhr angegebene, jedoch nicht näher definierte Bereich von 0 - 8,0 mcg/100 ml weist darauf hin, daß die niedrigsten Konzentrationen um Mitternacht zu finden sind. In den Arbeiten von Scriba, West und Ruder werden keine Abendwerte mitgeteilt (Tabelle 13). Es kann davon ausgegangen werden, daß ein einzeln bestimmter Abendwert ebenso wenig wie ein einzeln bestimmter Morgenwert von nennenswerter diagnostischer Bedeutung ist. Deshalb sollten sich klinische Aussagen nie an Einzelwerten, sondern an funktionsdiagnostisch ermittelten Cortisolkonzentrationen und darüber hinaus am Cortisol-Tagesrhythmus

orientieren. Bei intakter Nebennierenrindenfunktion fällt zumeist eine sehr deutliche Differenz zwischen Morgen- und Abendwert auf, die bei der Immo-Phase-Technik einen Median von 11,5 mcg/100 ml ergab (Tabelle 6). Bei floridem Cushing-Syndrom ist dieser Tagesrhythmus in den meisten Fällen aufgehoben oder nur noch angedeutet nachweisbar. Patienten mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz lassen im Gegensatz zu Kranken mit sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz bei vorhandener Restfunktion häufig noch ein Rhythmusverhalten erkennen.

Der für Männer und Frauen sowie für Normal- und Übergewichtige getrennt berechnete Cortisol-Tagesrhythmus hat gezeigt, daß weder geschlechtsspezifische noch gewichtsabhängige Unterschiede im Cortisol-Sekretionsverhalten vorliegen können. Auch die von West für Frauen und Männer getrennt angegebenen Cortisolkonzentrationen wiesen keine Unterschiede auf. Die gleichzeitig von ihm für die prae- und postovulatorische Phase bestimmten Cortisol-Morgenwerte wiesen ebenfalls keine Unterschiede auf (Tabelle 13).

Daß im Ausmaß der Cortisolsekretion zwischen Frauen und Männern keine Unterschiede bestehen, ging auch aus dem Vergleich der korrigierten und unkorrigierten Reaktionsflächen hervor, die keine signifikanten Unterschiede aufwiesen.

ACTH-Stimulationen

ACTH-Stimulationen werden vor allem zum Nachweis einer Nebennierenrindeninsuffizienz durchgeführt. Die Interpretation der erhobenen Befunde sollte sich am Vergleich der bei Stoffwechselgesunden nachgewiesenen Nebennierenrindenreaktion

orientieren. Hierzu ist jedoch die Ermittlung laboreigener Normalwerte an ausreichend umfangreichen Kontrollkollektiven notwendig. Ein anderes Vorgehen, wie es beispielsweise der Vergleich mit einer vom Hersteller für die jeweils angewandte Methode angegebenen Sekretionsdynamik wäre, ist für zuverlässige Aussagen unbrauchbar. Unzulässig sind auch Interpretationen, die sich auf den Vergleich der mit anderen Methoden gefundenen Reaktionen beziehen. Daher wurde für das Immo-Phase-Testsystem an einem umfangreichen Kollektiv Stoffwechselgesunder methodenbezogene Normalwerte bestimmt. Hierbei fiel auf, daß die nach ACTH-Stimulation gemessenen Cortisol-Spitzenkonzentrationen 120 Minuten nach Applikation des synthetischen Peptids erreicht waren. In der diagnostischen Praxis wird für die Beurteilung der Nebennierenrindenreaktion vielfach der 30-Minutenwert zugrunde gelegt. Da aber das Maximum der Cortisolsekretion zu diesem Zeitpunkt noch nicht erwartet werden kann, ist es aufgrund der bei Stoffwechselgesunden nachgewiesenen Sekretionskinetik diagnostisch zweckmäßiger, die Ansprechbarkeit der Nebennieren auf den ACTH-Stimulus bei Durchführung von Zweipunktbestimmungen nach 120 Minuten und im Falle von Dreipunktbestimmungen nach 60 und 120 Minuten zu messen. Wenn die Nebennierenrindenfunktion nur anhand des Ausgangs- und des 30-Minutenwertes beurteilt wird, besteht die Gefahr, gegebenenfalls eine latente oder manifeste Nebennierenrindeninsuffizienz anzunehmen und therapeutische Konsequenzen einzuleiten, ohne daß tatsächlich eine Funktionsstörung vorliegt.
Der bei Männern und Frauen, Normal- und Übergewichtigen beobachteten Sekretionsdynamik ist zu entnehmen, daß die Cortisolsekretion nach ACTH-Verabreichung weder geschlechts- noch gewichtsabhängige Unterschiede aufweist. Dies trifft auch für den Vergleich der Reaktionsflächen zu.

Funktionsdiagnostische Methoden sollten gut reproduzierbar sein. Deshalb wurden für die ACTH-Stimulationen, die mehrfach bei den jeweils gleichen Probanden erfolgten, Präzisionswerte ermittelt. Da die für die Einzelwerte gefundenen Variationskoeffizienten größtenteils unter 10 % und der für die Reaktionsflächen berechnete Variationskoeffizient 9,94 % betrug, kann dem Test eine für diagnostische Maßnahmen ausreichende Reproduzierbarkeit zugeschrieben werden.
In der Literatur wird die Ansprechbarkeit der Nebennieren auf ACTH fast ausnahmslos an Einzelwerten beurteilt.
Diagnostisch wertvoller wäre die gleichzeitige Berechnung der auf den Basalwert bezogenen korrigierten Reaktionsflächen.
Auch hierzu ist es notwendig, für die jeweils eingesetzte Methode an ausreichend umfangreichen Kontrollkollektiven sogenannte Normalwerte zugrunde zu legen. Ohne eine solche Voraussetzung sind diagnostische Aussagen mit erheblichen Risiken belastet.

Zusammenfassung

Am Beispiel eines Cortisol-Jod-125-RIA-Testsystems (Immo-Phase-Corning) wurden die Zuverlässigkeitskriterien ermittelt. Darüber hinaus wurden an einem Kollektiv von Stoffwechselgesunden sogenannte Normalwerte für den Cortisol-Tagesrhythmus bestimmt. Aufgabe einer weiteren Untersuchung war die Bestimmung von Kontrollwerten für das Verfahren der ACTH-Stimulation, zudem wurde für diesen Test die Reproduzierbarkeit untersucht.

Die für verschiedene Konzentrationsbereiche gefundene Intra- und Inter-Assay-Präzision mit Variationskoeffizienten unter 10 % reicht für klinische Zwecke aus. Die Richtigkeit des Verfahrens war mit einer Wiederfindung von 87,5 - 106,2 % befriedigend. Die anhand von Verdünnungsversuchen geprüfte Empfindlichkeit lag bei 0,5 mcg/100 ml.

Für den Cortisol-Tagesrhythmus wurde ein Morgenwert von 21,2 und ein Abendwert von 8,0 mcg/100 ml ermittelt. Geschlechtsspezifische Unterschiede ergaben sich hierbei nicht. Dies gilt auch für die in der Zeit von 8 bis 18 Uhr anhand der korrigierten Reaktionsflächen berechneten Cortisolsekretion.

Die nach ACTH-Applikation für Cortisol ermittelte Sekretionskinetik hat gezeigt, daß die Spitzenkonzentrationen erst nach 120 Minuten erreicht werden. Die im intraindividuellen Vergleich getestete Reproduzierbarkeit des ACTH-Tests kann aufgrund des Variationskoeffizienten von 9,94 % als ausreichend bezeichnet werden.

Die Untersuchungsergebnisse belegen die Notwendigkeit, der Interpretation radiochemischer Substratanalysen laboreigene Präzisions- und Normalwerte zugrunde zu legen.

TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Tab. 1

Präzisionsprüfung in der Reihe

Angegeben sind die Variationskoeffizienten für drei verschiedene Konzentrationsbereiche (K_1, K_2, K_3).

Konzentrationsbereich (mcg/100 ml) $\bar{x} \pm 2s$	Variationskoeffizient (%) n = 20
4,09 ± 0,65 (K_1)	9,2
12,07 ± 1,35 (K_2)	5,6
32,75 ± 2,14 (K_3)	3,3

Tab. 2

Präzisionsprüfung von Tag zu Tag

Angegeben sind die Variationskoeffizienten für drei verschiedene Konzentrationsbereiche (K_1, K_2, K_3).

Konzentrationsbereich (mcg/100 ml) $\bar{x} \pm 2\,s$	Variationskoeffizient (%) n = 23 x
4,24 ± 0,73 (K_1)	8,7
10,98 ± 1,48 (K_2)	6,8
33,47 ± 3,26 (K_3)	4,9

x: Doppelbestimmungen

Tab. 3

Prüfung der Richtigkeit anhand von Zusatzversuchen
Cortisolfreiem Serum wurden definierte Mengen an Hydrocortison zugesetzt.

Sollkonzentration (mcg/100 ml)	Istkonzentration[x] (mcg/100 ml)	Wiederfindung (%)
4,0	3,5	87,5
8,0	7,0	87,5
16,0	16,0	100,0
24,0	25,5	106,2
32,0	32,8	102,5
40,0	37,0	92,5

x: Mittelwert ($\bar{x}$) aus 3 Einzelbestimmungen

Tab. 4

Prüfung der Empfindlichkeit anhand von Verdünnungsversuchen

Eingesetzte Cortisolkonzentration: 32,8 mcg/100 ml[x]	
Erwartete Konz. (mcg/100 ml)	Gefundene Konz. (mcg/100 ml)
16,4	17,7
8,2	8,1
4,1	4,3
2,05	2,4
1,034	1,6
0,51	1,0
0,25	0,5

Eingesetzte Cortisolkonzentration: 12,0 mcg/100 ml[x]	
Erwartete Konz. (mcg/100 ml)	Gefundene Konz. (mcg/100 ml)
6,0	6,5
3,0	3,5
1,5	2,1
0,75	1,5
0,37	1,1
0,18	1,0

Eingesetzte Cortisolkonzentration: 4,3 mcg/100 ml[x]	
Erwartete Konz. (mcg/100 ml)	Gefundene Konz. (mcg/100 ml)
2,15	2,5
1,07	1,3
0,53	1,0
0,26	0,6
0,13	0,0

x: Mittelwerte aus drei Einzelbestimmungen

Tabelle 5

Cortisoltagesrhythmus

Dargestellt sind die bei einem Gesamtkollektiv von Männern und Frauen (n = 110) sowie bei einem Kollektiv von Frauen (n = 42) und einem Kollektiv von Männern (n = 68) morgens um 8^{00} und abends um 18^{00} gemessenen Cortisolkonzentrationen[x].

Gesamtkollektiv				Frauen				Männer			
8^{00}		18^{00}		8^{00}		18^{00}		8^{00}		18^{00}	
$\bar{x}$	21,2	MD	8,0	$\bar{x}$	22,1	$\bar{x}$	9,3	$\bar{x}$	20,4	MD	8,0
s	7,5	AD	4,3	s	8,4	s	4,8	s	6,9	AD	4,5
c	1,4	ED	14,8	c	2,6	c	1,5	c	1,7	ED	13,0
AC	19,8	AC	7,0	AC	19,6	AC	7,8	AC	18,8	AC	7,0
EC	22,5	EC	8,8	EC	24,7	EC	10,8	EC	22,1	EC	8,8
		# s	1,066							# s	1,23

x: Doppelbestimmungen

$\bar{x}$: arithmetisches Mittel

s: Standardabweichung

c: 95 %-Vertrauensbereich

MD: Median

AD: 1. Dezil (DZ_1)

ED: 9. Dezil (DZ_9)

#s: Schiefe

AC: untere 95 %-Vertrauensgrenze

EC: obere 95 %-Vertrauensgrenze

Tab. 6

Tageszeitlicher Abfall der Cortisolkonzentrationen [x]
Dargestellt ist die Differenz der 8^{00}- und 18^{00}-Werte am Beispiel eines Gesamtkollektivs (n = 110) von Männern (n = 68) und Frauen (n = 42).

	Konzentrationsdifferenz (mcg/100 ml)
MD	11,5
AD	4,3
ED	21,5
AC	10,3
EC	12,8
# s	0,59

x: Doppelbestimmungen

MD: Median
AD: 1. Dezil (DZ_1)
ED: 9. Dezil (DZ_9)
AC: untere 95 %-Vertrauensgrenze
EC: obere 95 %-Vertrauensgrenze
s: Schiefe

Tab. 7

Cortisolsekretion in der Zeit von 8^{00} bis 18^{00}
Dargestellt sind die korrigierten[x] und unkorrigierten[xx] Reaktionsflächen (FE) für ein Gesamtkollektiv (n = 110) sowie getrennt für Frauen (n = 42) und Männer (n = 68).

	Gesamtkollektiv	Frauen	Männer
	Korrigierte Reaktionsflächen[x]		
$\bar{x}$	60,9	62,0	59,3
s	33,0	31,0	34,5
c	6,1	9,7	8,4
AC	54,8	52,3	50,9
EC	67,1	71,6	67,7
	Unkorrigierte Reaktionsflächen[xx]		
$\bar{x}$	147,5	156,5	142,4
s	49,9	56,5	45,6
c	9,3	17,6	11,0
AC	138,2	138,9	131,4
EC	156,8	174,1	153,4

x: ohne Berücksichtigung der Basalsekretion

xx: mit Berücksichtigung der Basalsekretion

$\bar{x}$: arithmetisches Mittel

s: Standardabweichung

c: 95 %-Vertrauensbereich

AC: untere 95 %-Vertrauensgrenze

EC: obere 95 %-Vertrauensgrenze

Tab. 8

NNR-Stimulation mit 0,25 mg Beta-1-24-Tetracosapeptid (Synacthen[R]) i. v. bei Stoffwechselgesunden. Dargestellt sind die zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten bei fünf Kollektiven ermittelten Cortisolkonzentrationen[x] (mcg/100 ml) sowie die korrigierten Reaktionsflächen (FE)

Zeit (min)	Gesamtkollektiv n = 60		Frauen n = 38		Männer n = 22		Normalgewichtige n 43		Übergewichtige n = 17	
0	$\bar{x}$	17,0	$\bar{x}$	16,8	$\bar{x}$	17,3	$\bar{x}$	18,0	$\bar{x}$	14,4
	s	4,6	s	4,6	s	4,6	s	4,1	s	4,8
	c	1,2	c	1,5	c	2,0	c	1,3	c	2,5
	AC	15,8	AC	15,2	AC	15,3	AC	16,7	AC	11,9
	EC	18,1	EC	18,3	EC	19,3	EC	19,2	EC	16,9
30	MD	29,0	$\bar{x}$	31,9	MD	29,0	MD	29,0	$\bar{x}$	30,7
	AD	23,0	s	8,1	AD	23,0	AD	23,0	s	8,7
	ED	44,0	c	2,7	ED	38,5	ED	44,0	c	4,5
	AC	28,0	AC	29,3	AC	24,5	AC	28,0	AC	26,2
	EC	34,0	EC	34,6	EC	34,0	EC	34,0	EC	35,1
60	$\bar{x}$	35,8	$\bar{x}$	36,5	$\bar{x}$	34,6	$\bar{x}$	36,4	$\bar{x}$	34,4
	s	8,0	s	8,7	s	6,5	s	7,9	s	8,1
	c	2,1	c	2,9	c	2,9	c	2,4	c	4,2
	AC	33,7	AC	33,6	AC	31,7	AC	33,9	AC	30,2
	EC	37,9	EC	39,4	EC	37,5	EC	38,8	EC	38,6
120	$\bar{x}$	38,2	$\bar{x}$	39,2	$\bar{x}$	36,4	$\bar{x}$	39,7	$\bar{x}$	34,3
	s	8,7	s	9,0	s	7,9	s	8,2	s	8,9
	c	2,2	c	3,0	c	3,5	c	2,5	c	4,6
	AC	35,9	AC	36,2	AC	32,9	AC	37,2	AC	29,7
	EC	40,4	EC	42,2	EC	39,9	EC	42,3	EC	38,9
FE	MD	1773,8	$\bar{x}$	2016,3	$\bar{x}$	1751,6	$\bar{x}$	1894,0	$\bar{x}$	1983,1
	AD	997,5	s	755,1	s	721,6	s	789,6	s	657,7
	ED	2985,0	c	248,2	c	319,9	c	242,1	c	338,2
	AC	1560,0	AC	1768,1	AC	1431,6	AC	1651,9	AC	1644,9
	EC	2047,5	EC	2264,5	EC	2071,5	EC	2136,1	EC	2321,3

Zu Tab. 8

$\bar{x}$:	Mittelwert	x: Doppelbestimmungen
s:	Standardabweichung	
c:	95 %-Vertrauensbereich	
MD:	Median	
AD:	1. Dezil (DZ_1)	
ED:	9. Dezil (DZ_9)	
AC:	untere 95 %-Vertrauensgrenze	
EC:	obere 95 %-Vertrauensgrenze	
FE:	korrigierte Reaktionsflächen	

Tab. 9

Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit von ACTH-Stimulationen mit 0,25 mg Beta-1-24 Tetracosapeptid (Synacthen^{R}) i. v. bei Stoffwechselgesunden (n = 5). Dargestellt sind die aus acht Versuchen für die einzelnen Versuchszeitpunkte berechneten Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen der Cortisolkonzentrationen^{x} (s) sowie die Variationskoeffizienten (VK).

VP	0 min		30 min		60 min		90 min		120 min	
1	$\bar{x}$	15,6	$\bar{x}$	25,8	$\bar{x}$	32,2	$\bar{x}$	35,1	$\bar{x}$	31,5
	s	2,5	s	2,8	s	2,9	s	2,9	s	2,9
	VK	16,0	VK	10,8	VK	9,0	VK	8,3	VK	9,2
2	$\bar{x}$	20,4	$\bar{x}$	28,9	$\bar{x}$	36,5	$\bar{x}$	40,8	$\bar{x}$	38,5
	s	2,9	s	2,2	s	2,4	s	3,2	s	1,9
	VK	14,2	VK	7,6	VK	6,6	VK	7,8	VK	4,9
3	$\bar{x}$	12,3	$\bar{x}$	22,9	$\bar{x}$	31,4	$\bar{x}$	31,0	$\bar{x}$	27,8
	s	2,5	s	2,6	s	2,1	s	1,9	s	2,6
	VK	20,3	VK	11,3	VK	6,7	VK	6,1	VK	9,3
4	$\bar{x}$	15,6	$\bar{x}$	29,4	$\bar{x}$	34,3	$\bar{x}$	40,3	$\bar{x}$	40,5
	s	2,3	s	2,4	s	2,7	s	2,7	s	2,2
	VK	14,7	VK	8,2	VK	7,9	VK	6,7	VK	5,4
5	$\bar{x}$	20,1	$\bar{x}$	28,5	$\bar{x}$	36,4	$\bar{x}$	41,6	$\bar{x}$	40,6
	s	1,9	s	2,1	s	2,0	s	2,4	s	2,6
	VK	9,5	VK	7,4	VK	5,5	VK	5,8	VK	6,4
VK$\bar{x}$		14,5		9,0		7,2		7,0		6,9

Zu Tab. 9

$\bar{x}$: Mittelwert aus 8 Stimulationen

x: Doppelbestimmungen

s: Standardabweichung

VK: Variationskoeffizient

$VK_{\bar{x}}$: Mittelwert des Variationskoeffizienten

Tab. 10

Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit von ACTH-Stimulationen mit 0,25 mg Beta-1-24-Tetracosapeptid (Synacthen^{R}) i. v. bei Stoffwechselgesunden (n = 5). Dargestellt sind die aus acht Versuchen berechneten korrigierten Reaktionsflächen (FE) und die Variationskoeffizienten (VK).

VP	1	2	3	4	5
$\bar{x}$	1625,6	1621,0	1687,5	2083,1	1691,3
s	107,0	242,0	174,4	154,5	175,2
c	89,4	203,1	145,8	129,2	146,5
AC	1536,0	1418,7	1541,7	1953,9	1544,7
EC	1715,0	1825,0	1833,3	2212,3	1837,8
VK	6,6	15,0	10,3	7,4	10,4
$VK\bar{x}$	9,94 %				

$\bar{x}$: Mittelwerte aus 8 Stimulationen

s: Standardabweichung

c: 95 %-Vertrauensbereich

AC: untere 95 %-Vertrauensgrenze

EC: obere 95 %-Vertrauensgrenze

VK: Variationskoeffizient (%)

$VK\bar{x}$: Mittelwert der Variationskoeffizienten

Tab. 11

Literaturangaben zur Präzision von Cortisolanalysen

Methode	Autor	Präzision in der Reihe		Präzision von Tag zu Tag		Literatur
		Variationskoeffizient (%)	Konzentrationsbereich (mcg/100ml)	Variationskoeffizient (%)	Konzentrationsbereich (mcg/100ml)	
fluorometrisch	Scriba, P. C.	4,7	10,7 ± 0,5	7,6	21,7 ± 1,66	21
CPB	Vermeulen, A.	15,0	0,5 - 4,9	8,0	5,0 - 50,0	23
		7,0	5,0 - 9,9			
		6,0	10,0 - 29,9			
		8,0	30,0 - 50,0			
RIA	Klemm, W.	6,5	10,6 ($\bar{x}$)	9,8	10,8 ($\bar{x}$)	10
RIA	Ruder, H. J.	5,0 - 10,0	x	26,0	19,0 ± 5,0	20
RIA	Vecsei, P.	12,4 ± 1,4	x	16,0 ± 1,9	x	22
RIA	West, C. D.	10,0	3,0	14,0	1,0	25
		5,0	25,0			
RIA	Willig, R. P.	13,16	13,75 ± 1,81	26,61	10,55 ± 2,81	26
RIA	eigene Ergebnisse	9,2	4,09 ± 0,65	8,7	4,25 ± 0,73	
		5,6	12,07 ± 1,35	6,8	10,98 ± 1,48	
		3,3	32,75 ± 2,14	4,9	33,47 ± 3,26	

x keine Konzentrationsangaben

Tab. 12

Literaturangaben zur Richtigkeit und Empfindlichkeit von Cortisolanalysen

Methode	Autor	Richtigkeit		Empfindlichkeit (mcg/100 ml)	Literatur
		Wiederfindung %	Korrelationskoeffizient		
fluorometrisch	Scriba, P. C.	-	0,999	1,0	21
CPB	Kley, H. K.	92,0 ± 2,4 94,5 ± 2,3	-	0,5	12
CPB	Vermeulen, A.	88,0 ± 7,0 95,0 ± 5,0	-	1,0	23
RIA	Klemm, W.	99,5 ± 10,2	-	1,5	10
RIA	Ruder, H. J.	82,8-103,0	-	2,5	20
RIA	West, C. D.	101,6-108,0	-	-	25
RIA	eigene Ergebnisse	87,5-106,2	0,991	0,5 - 1,0	

- keine Angaben

Tab. 13

Literaturangaben zum Cortisoltagesrhythmus

Methode	Autor	Morgenwert (mcg/100 ml)	Abendwert (mcg/100 ml)	Literatur
fluorometrisch	Scriba, P. C.	9,7-32,0(9^{00})$^{+}$	-	21
CPB	Vermeulen, A.	15,0-25,0(8^{00})$^{++}$	0 - 8,0(24^{00})	23
RIA	West, C. D.	Männer: 4,0-24,0(8^{00})$^{+}$ Frauen (präovulatorisch): 4,0-24,0(8^{00})$^{+}$ Frauen (postovulatorisch): 7,0-19,0(8^{00})$^{+}$	- - -	25
RIA	Ruder, H. J.	4,6-21,0(8^{00})$^{+}$	-	20
RIA	eigene Werte	21,2±15,0(8^{00})$^{+}$ (6,2-36,2)	8,0 (18^{00})$^{+++}$ (4,3-14,8)	

$^{+}$: $\bar{x} \pm 2$ s - Bereich

++: keine Angaben

+++: Median und Bereich zwischen 1. und 9. Dezil

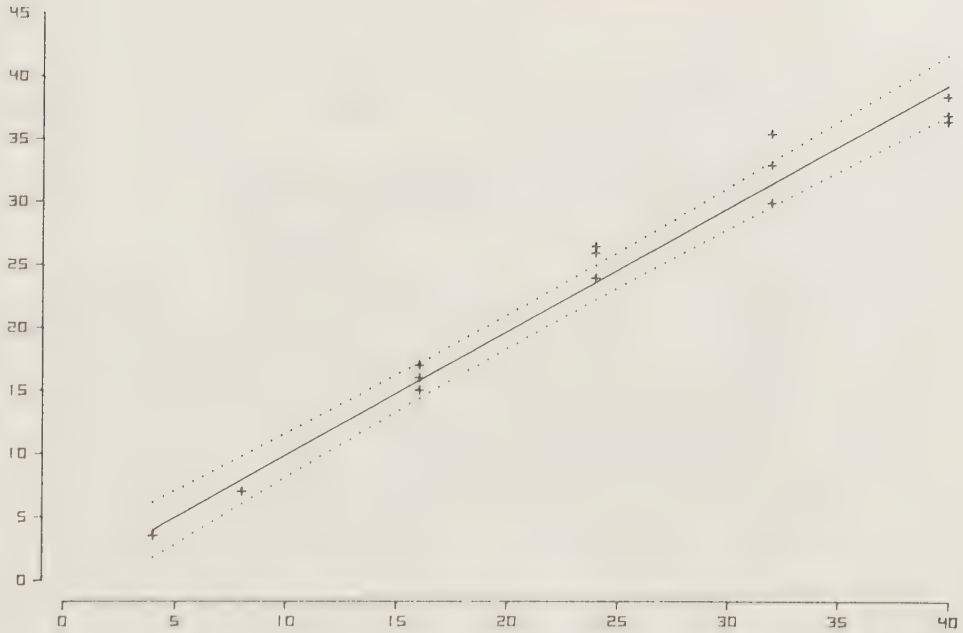

Abb. 1

Darstellung der Regression als Parameter für die Richtigkeitskontrolle von radioimmunologischen Cortisolanalysen (Cortisol-Jod-125-Testsystem) y = 0,9834 x + 0,03653

Abb. 2

Verdünnungsversuch zur Ermittlung der Empfindlichkeit radioimmunologischer Cortisolanalysen (Cortisol-[illegible]-Testsystem). Darstellung der Regression für die Ausgangskonzentration von [illegible] mcg/100 ml (x): y = [illegible] x [illegible] = [illegible]

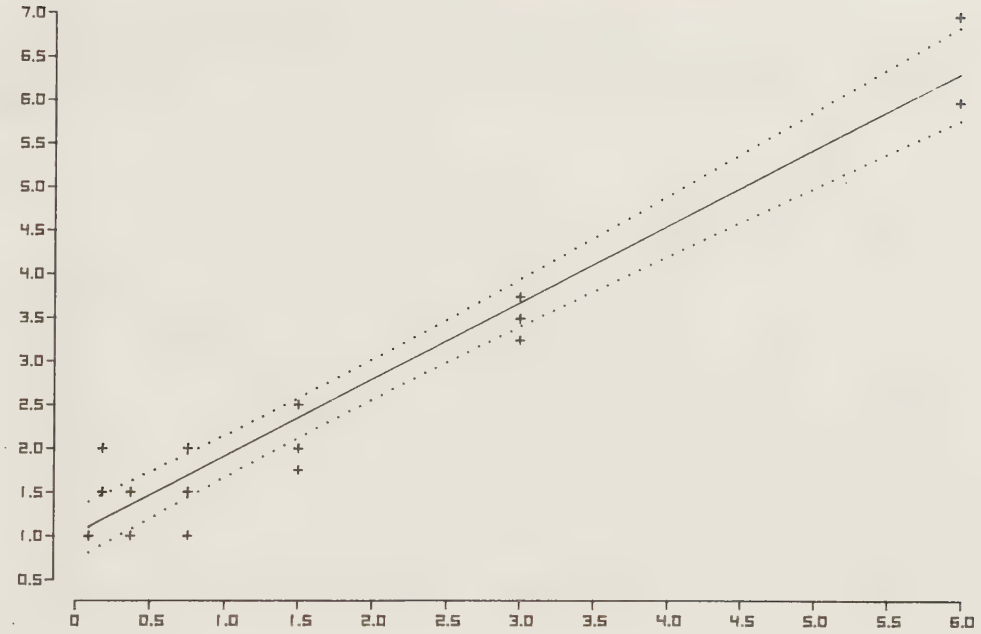

Abb. 3

Verdünnungsversuch zur Ermittlung der Empfindlichkeit radioimmunologischer Cortisolanalysen (Cortisol-J-125-Testsystem). Darstellung der Regression für die Ausgangskonzentration von 12,07 mcg/100 ml ($\bar{x}$). $y = 0,8847\ x + 1,024$

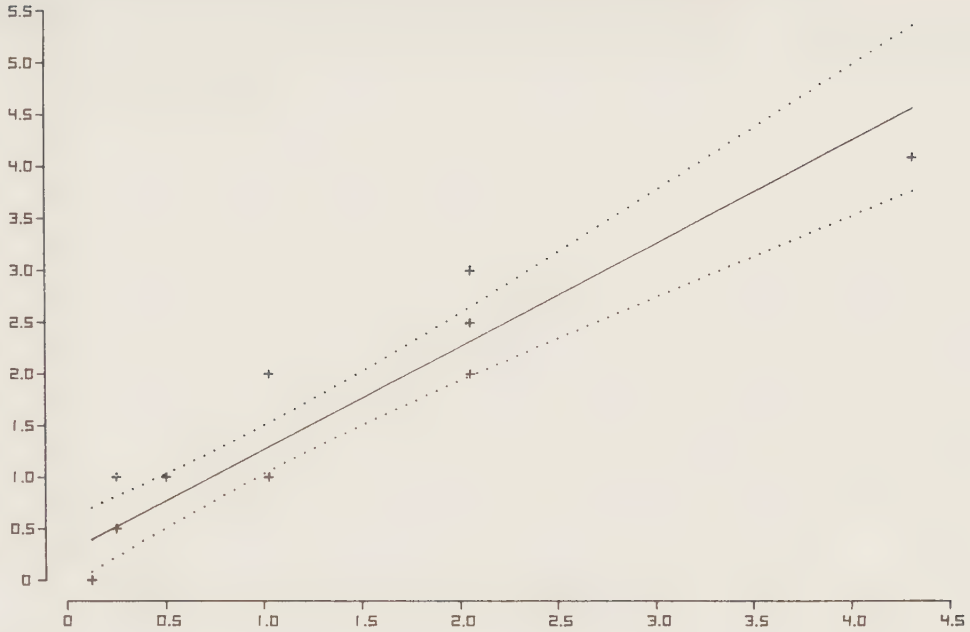

Abb. 4

Verdünnungsversuch zur Ermittlung der Empfindlichkeit radioimmunologischer Cortisolanalysen (Cortisol-J-125-Testsystem). Darstellung der Regression für die Ausgangskonzentration von 4,09 mcg/100 ml ($\bar{x}$). $y = 0{,}9981\ x + 0{,}2718$

LITERATUR

Literaturverzeichnis

1. Baum, C.K., R. Tudor, J. Landon:
A simple competitive protein binding assay of plasma cortisol.
Clin. Chim. Acta, 55, 147 - 154, 1974

2. Baumann, G., J.-P. Felber:
Prolonged corticotrophic action of synthetic human ACTH in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 42, 160 - 163, 1976

3. Bowmann, R.E.:
Bestimmung von Cortisol in Plasma als Porter-Silber-Chromogen.
Aus "Methoden der Hormonbestimmung" von Breuer, H., D. Hamel und H.L. Krüskemper.
Thieme Verlag Stuttgart, 183 - 189, 1975

4. Danowski, T.S., K. Hofmann, F.A. Weigand, J.H. Sunder:
Steroid responses to ACTH - like Polypeptides.
J. Clin. Endocr. 28, 8, 1120 - 1126, 1968

5. Farmer, R.W., C.E. Pierce:
Plasma cortisol determination: radioimmunoassay and competitive protein binding compared.
Clin. Chem., 20 (4), 411 - 414, 1974

6. Girard, J., R. Breitenstein, M. Vest:
Nebennierenfunktionsprüfung mit Synacthen bei Kindern.
Schweiz.med. Wschr. 99, Nr. 1, 7 - 10, 1969

7. Grabner, W., C.G. Büchel:
Prüfung der Nebennierenfunktion mit Kortikotropin - (1 - 23) - Trikosipeptid-amid.
Arzneim.-Forsch. 26, 5, 919 - 924, 1976

8. Irvine, W.J., R. Fraser:
A comparison of the effects of alpha 1 - 24 - adreno-corticotrophin Zn (Tetracosactrin depot) and of substituted alpha 1 - 18 adrenocorticotrophin on adrenocortical functions in normal subjects.
J. Endocrinol. 59, 29 - 30, 1973

9. Kehlet, H., M. Blichert-Toft, J. Lindholm, P. Rasmussen:
Short ACTH test in assessing hypothalamic - pituitary- adrenocortical function.
Brit. Med. J. 1, 249 - 251, 1976

10. Klemm, W., D. Gupta :
A routine method for the radioimmunoassay of plasma cortisol without chromatography.
CIP - Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek
"Radioimmunoassay of steroid hormones"
ed. by Derek Gupta
Verlag Chemie D-6940, Weinheim 1975

11. Kolanowski, J., M.A. Pizarro, J. Crabbé:
Potentation of adrenocortical response upon intermittent stimulation with corticotrophin in normal subjects.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 41, 453 - 465, 1975

12. Kley, H.K., H.L. Krüskemper:
Gleichzeitige Bestimmung von Cortisol und 11-Deoxycortisol in Plasma durch kompetitive Proteinbindung.
Aus "Methoden der Hormonbestimmung" von Breuer, H., D. Hamel, H.L. Krüskemper
Thieme Verlag Stuttgart, 190 - 199, 1975

13. Mattingly, D.:
A simple fluorometric method for the estimation of free 11-hydroxycorticoids in human plasma.
J. Clin. Path, 15, 374 - 379, 1962

14. de Moor, P., O. Steeno, M. Raskin, A. Hendrick:
Fluorometric determination of free plasma 11-hydroxycorticosteroids in man.
Acta Endocr. 33, 297 - 307, 1960

15. Nelson, J.K., D.W. Neill, D.A.D. Montgommery, J.S. Mac Kay, B. Sheridan, J.A. Weaver:
Synacthen Depot - Adrenal response in normal subjects and corticotrophin - treated patients.
Brit. Med. J. 1, 557 - 558, 1968

16. Pereda, J.M., J.L. Herrera, F. Ramos, F. Vivanco:
La respuesta del cortisol al estimulo con ACTH - sintetico de deposito.
Revista clinica española, 126, 25 - 28, 1972

17. Porter, C.C., R.H. Silber:
A quantitative color reaction for cortisone and related 17, 21 dihydroxy - 20 - ketosteroids.
J. Biol. Chem. 185, 201 - 207, 1950

18. Roger, K., K. Klemm, D. Gupta:
Simultaneous radioimmunoassay of plasma 17-hydroxyprogesterone, 11-desoxycortisol, desoxycorticosterone and cortisol.
CIP - Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek
"Radioimmunoassay of steroid hormones"
ed. by Derek Gupta
Verlag Chemie, D-6940, Weinheim, 1975

19. Roger, P., J.M. Ragnand, Ph. Archamband, J. Riviere:
Test al´ACTH synthetique
Annales d´Endocrinologie (Paris) 37, 61 - 62, 1976

20. Ruder, H.J., R.L. Guy, M.B. Lipsett:
A radioimmunoassay for cortisol in plasma and urine
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 219 - 224, 1972

21. Scriba, P.C., O.A. Müller:
Fluorometrische Bestimmung von Cortisol im Serum
Aus "Methoden der Hormonbestimmung" von Breuer, H.,
D. Hamel, H.L. Krüskemper
Thieme Verlag Stuttgart, 176 - 182, 1975

22. Vecsei, P., B. Penke. R. Katzy, L. Baek:
Radioimmunological determination of plasma cortisol.
Experientia 28, 1104 - 1105, 1972

23. von Vermeulen, A.:
Bestimmung von Cortisol im Plasma durch kompetitive Proteinbindung
Aus "Methoden der Hormonbestimmung" von Breuer, H.,
D. Hamel, H.L. Krüskemper
Thieme Verlag Stuttgart, 169 - 175, 1975

24. Weber, Ch.:
Über den Synacthen-Kurztest.
Praxis 58, 27, 861 - 867, 1969

25. West, Ch.D., D.K. Mahajan, V.J. Chavré, Ch.J. Nabors,
F.H. Tyler:
Simultaneous measurement of multiple plasma steroids by
radioimmunoassay demonstrating episodic secretion
J. Clin. Endocrinol. Metab., 36, 1230 - 1236, 1973

26. Willig, R. P., W. Blunck:
Quantitation of plasma cortisol and other C_{21}-steroids by radioimmunoassay
CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek.
"Radioimmunoassay of steroid hormones"
ed. by Derek Gupta
Verlag Chemie, D-6940, Weinheim, 1975

Ich danke Herrn Professor Dr. W. Grabner
für die Überlassung des Themas, für die
Übernahme des Referates sowie für die
wertvolle Beratung und Unterstützung
bei der Durchführung meiner Arbeit

Herrn Professor Dr. L. Demling danke
ich für die Übernahme des Korreferates

Ulrich Hegerl
Johannisstr. 27
8480 Weiden

Berlin, 10.10.1980

Lebenslauf

Ich, Ulrich Lothar H e g e r l , wurde am 5. Juni 1953 als zweites von fünf Kindern in München geboren. Mein Vater, Dr. Richard Hegerl, führt eine allgemein zahnärztliche Praxis in Weiden und meine Mutter, Dr. Sieglinde Hegerl, geborene Kirchbauer, eine kieferorthopädische Praxis.

Nach vier Jahren Volksschule trat ich in das Augustinus Gymnasium Weiden über. Nach neun Jahren machte ich dort im Juni 1972 das Abitur. Im gleichen Jahr begann ich das Medizinstudium an der Universität Erlangen. Im August 1974 absolvierte ich das Physikum, im August 1975 den 1. Teil der ärztlichen Prüfung und im August 1977 den 2. Teil der ärztlichen Prüfung. Das "Praktische Jahr" leistete ich in Frankreich an der Universitätsklinik Rennes ab.

Nach Rückkehr nach Deutschland und bestandenem Staatsexamen erhielt ich am 25. Oktober 1978 die Approbation als Arzt.
Vom Januar 1979 bis Ende März 1980 diente ich in der Bundeswehr als wehrpflichtiger Stabsarzt in Bayreuth.

Seit 01.07.1980 arbeite ich als Stationsarzt in der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin.

U. Hegerl U. Hegerl

Offsetdruck-Fotodruck
J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990